

UDC: 616-083.98-089.5-052-056.25(043.3)

DOI: 10.15587/2519-4798.2020.213824

Динаміка лептину, показника інсулінової резистентності, паратиреоїдного гормону, 25(OH)D при впровадженні eras-протоколу у пацієнтів хірургічного профілю

Г. Д. Дяченко, Ю. В. Волкова

***Мета роботи:** підвищення ефективності лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла шляхом розробки алгоритмів периопераційної інтенсивної терапії для вдалої реалізації ERAS-протоколу.*

***Матеріал та методи.** В основі даного дослідження лежить аналіз результатів комплексного клініко-інструментального динамічного обстеження 122 хворих хірургічного герніологічного профілю терміном від 1-ї доби до 1 місяця з моменту проведення оперативного втручання. У дослідження були включені пацієнти з вентральними грижами передньої черевної стінки, які визначалися за SWR класифікацією. Умовами для попадання у дослідження за умов відповідності критеріям включення були забір за 10 діб до операції крові на визначення аналізу на концентрацію вітаміну Д. Було визначено 3 групи пацієнтів (контрольна, з додаванням до протоколу лікування колекальциферолу, з додаванням до протоколу лікування колекальциферолу та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату). Визначали тип жиророзподілу, індекс вісцерального ожиріння, рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, лептину, глюкози натще, ендогенного інсуліну, розраховували індекс НОМА (показник інсулінорезистентності). Для обробки отриманих даних використовували методи параметричної статистики.*

***Результати.** У переважної кількості пацієнтів (90 %) з надлишковою масою тіла був визначений абдомінальний тип жиророзподілу з наявністю ожиріння за вісцеральним індексом. На момент скринінгу концентрація лепти-*

ну в крові у всіх досліджуваних хворих перевищувала верхню межу норми майже в 4 рази. Була визначена відсутність вірогідного зв'язку між рівнем 25(OH)D і лептином, що підтверджує саме наявність ожиріння за рахунок зниженої маси м'язової тканини та порушення енергетичного обміну, наявність зв'язку між рівнем 25(OH)D та цифрами НОМА, концентрацією в крові паратіреοїдного гормону.

Висновки. Здійснення у пацієнтів планового хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на етапі скринінгу за 10 діб до операції визначення рівня 25(OH)D в крові є ключовим моментом у вірішенні можливості ведення периопераційного періоду за ERAS-програмою. Додаткове призначення до класичного її протоколу колекальциферолу та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату підвищує якість рухової активності хворих після операції, збільшує у них адаптаційних потенціал завдяки відновленню втрачених функцій м'язової тканини. Оптимізований класичний алгоритм ERAS-програми достовірно ($p < 0,05$) покращував показники якості життя у віддалені строки (30-а доба після операції), такі як фізичне функціонування, загальний стан здоров'я, шкала життєздатності, психологічне здоров'я (шкала SF-36) і знижував індекс маси тіла

Ключові слова: саркопенічне ожиріння, вітамін Д, ERAS-програма, колекальциферол, лептин, якість життя, прогноз

1. Вступ

Відповідно до думки ряду дослідників, функції вітаміну Д (ВД) не обмежені тільки контролем кальцій-фосфорного обміну, він також впливає і на інші фізіологічні процеси в організмі, що включають модуляцію клітинного росту, нервово-м'язову провідність, імунітет і запалення [1, 2]. В свою чергу, багатьма дослідженнями останнього десятиліття переконливо доведено, що забезпеченість організму людини достатньою кількістю вітаміну Д (ВД) не тільки впливає на стан скелету і м'язової тканини, але й значним чином визначає якість проведення профілактики захворювань інших органів і систем [3, 4].

В літературі описані можливі механізми, завдяки яким надлишкова кількість жирової тканини може сприяти зниженню концентрації ВД, який циркулює в крові [5, 6]. Один з них полягає в малоактивному способі життя хворих з ожирінням, що призводить до зменшення часу інсоляції і зниженню утворення колекальциферолу у шкірі в порівнянні з особами, що мають нормальну масу тіла [7, 8]. Крім того, встановлено, що в умовах надлишкової маси тіла спостерігається депонування 25(OH)D в жировій тканині і зменшення концентрації ВД, що циркулює у сироватці крові. Додатково до цього збільшується катаболізм ВД в жировій тканині з утворенням його неактивної форми – 24, 25-дигідроксिवітаміну Д [9, 10]. І, нарешті, ожиріння призводить до розвитку неалкогольного захворювання печінки, що викликає зниження швидкості синтезу 25(OH)D в гепатоцитах [11, 12].

В останні роки встановлено, що жирова тканина є самостійним активним ендокринним органом, в якому утворюються адипокіни (гормони), в тому числі лептин – провідний біологічно активний агент [13, 14]. Як відомо, в умовах гіперлептинемії спостерігається гіперінсулінемія, ендотеліальна дисфункція, гіпертрофія гладком'язевих клітин судинної стінки, накопичення складних ефірів холестеролу в пінних клітинах, збільшення вмісту гострофазових білків, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності, а також активація тромбоцитів [15, 16]. Важливим є той факт, що лептин здійснює негативний вплив на ферменти кінцевого синтезу ВД в нирках і периферичних, в тому числі і жировій, тканинах [17, 18].

Таким чином, сучасні наукові дані свідчать, що ожиріння може сприяти зниженню утворення ВД, його депонуванню і прискореному руйнуванню в адипоцитах, що може призводити до зниження його біодоступності і розвитку недостатності і дефіциту [19, 20]. Разом з тим існує думка, що низький рівень ВД сприяє розвитку ожиріння та/або перешкоджає зниженню маси тіла [21, 22], а показник окружності талії, що розглядається IDS (Immunology of Diabetes Society) в якості важливого діагностичного критерію метаболічного синдрому і є сурогатним показником абдомінального ожиріння, має доведений багатьма дослідниками взаємозв'язок між рівнем ВД в крові і типом ожиріння [23, 24].

Враховуючи вищевказані факти, перед плануванням дослідження ми передбачали можливе порушення обміну ВД у хворих з надлишковою масою тіла, яким планувалося планове оперативне втручання з приводу первинної вентральної грижі великих та гігантських розмірів. Так як найбільш частою причиною виникнення даної патології без попередніх операцій на органах черевної порожнини в анамнезі є слабкість м'язового каркасу передньої черевної стінки, ці зміни могли виникати при так званому саркопенічному ожирінні, коли жирова тканина накопичується замість зниження м'язової при невеликих цифрах ІМТ.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла шляхом розробки алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії для вдалої реалізації ERAS-протоколу.

2. Матеріал і методи

В основі даного дослідження лежить аналіз результатів комплексного клініко-інструментального і лабораторного динамічного обстеження і проведена оцінка ефективності запропонованого способу профілактики і лікування в процесі когортного проспективного рандомізованого простого відкритого клінічного дослідження у 122 хворих хірургічного герніологічного профілю терміном від 1-ї доби до 1 місяця з моменту проведення оперативного втручання, що знаходилися на лікуванні у Комунальному Некомерційному Підприємстві "Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова" Харківської Міської Ради в період 2016-2020 рр. Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедичної етики Харківського національного медичного університету МОЗ України (протокол №8 від 10.12.2019 року). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Дослідження проводилося методом випадкової вибірки. Пацієнти всіх груп були обстежені до оперативного втручання згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим МОЗ України, який було адаптовано до ERAS-програми. Ретельно вивчався анамнез, зокрема перенесені оперативні втручання, особливості преморбідного фону, супутні захворювання, застосування ліків. У дослідження бу-

ли включені пацієнти з вентральними грижами передньої черевної стінки, які визначалися за класифікацією J. P. Chevrel и A. M. Rath (SWR classification) (1999 р.).

Умовами відбору пацієнтів у дослідження був вік 18-60 років, збільшений ІМТ (25,0-29,9) тривалістю більш ніж 10 років, наявність первинної вентральної грижі, отримання інформованої згоди, відсутність важких метаболічних і соматичних гострих і хронічних захворювань, в тому числі хвороб нирок, відсутність в анамнезі хвороб крові, онкозахворювань, обтяженої спадковості, алкоголізму, психічних розладів, алергічних реакцій, гемотрансфузій, застосування імунокоректорів, глюкокортикоїдних препаратів, однотипність обстеження, діагнозу і передопераційної підготовки хворого, виду анестезіологічного забезпечення, периопераційного протоколу знеболення, відповідність фізичного стану хворих за шкалою ASA - II - 100% хворих.

Всі хворі проходили скринінг за 10 діб перед операцією. Умовами для попадання у дослідження за умов відповідності критеріям включення були забір за 10 діб до операції крові на визначення аналізу на концентрації ВД.

Критеріями виключення були вік до 18 і більш ніж 60 років, звертання до ендокринолога з приводу гіперлікемії, консультування у дієтолога або сімейного лікаря з приводу збільшеної маси тіла, щоденний прийом лікарських засобів з приводу будь-якої супутньої патології, незгода самого пацієнта на участь у дослідженні. З метою рандомізації хворих враховували проведену анестезію та оперативне лікування, в тому числі розмір грижі і ступень дегенеративних змін черевної стінки, що може призводити до розвитку ускладнень. Загальна характеристика хворих наведена в табл. 1.

Діагноз первинної вентральної грижі живота виставлявся на підставі анамнезу захворювання, клінічних ознак і інструментального обстеження, що включало: ЕКГ, рентгенографію органів грудної клітини, УЗД органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію, МРТ. Розподіл хворих за показниками анатомічної локалізації та ширини гризових воріт за класифікацією SWR (J. P. Chevrel, A. M. Rath, 1999) представлений в табл. 2.

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих, n=122, M \pm σ

Показник	Значення
Вік, роки	54,2 \pm 5,9
Маса тіла, кг	91,6 \pm 8,9
Зріст	175,2 \pm 12,1
ІМТ	28,1 \pm 1,7
Тривалість анестезії, год.	2,06 \pm 0,04
Тривалість операції, год	2,29 \pm 0,19

Пацієнти були розподілені на 2 групи за принципом застосування в алгоритмі периопераційної ERAS-програми додаткових препаратів, які мають протективні властивості на випадок наявності у хворих саркопенічного ожиріння.

В групу II увійшли 44 пацієнти, яким за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності/дефіциту ВД – концентрація в крові < 30 нг/мл – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) («Вігантол» 14 крапель/добу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО («Вігантол» 2 краплі/добу) щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д в крові. Кратність застосування була зумовлена фармакодинамікою препарату – відомо, що максимальна концентрація 25(OH)D – ВД - в сироватці спостерігається через 12 годин після прийому однократної дози і повертається до вихідного рівня через 72 години. Порогове значення для включення пацієнта у дослідження, а саме рівень 25(OH)D в крові < 30 нг/мл був визначений на підставі даних сучасних медичних професійних організацій [22].

В групу III увійшли 46 пацієнтів, яким за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності/дефіциту ВД – концентрація в крові < 30 нг/мл – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітамі-

ну Д в крові. Також до алгоритму ІТ хворим групи ІІІ було призначено розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу із швидкістю 10 мл за хвилину щовечора в перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення.

Таблиця 2

Розподіл хворих за типом вентральних гриж (за J. P. Chevrel та A. M. Rath (1999, SWR classification))

Показник	Група І, n = 32	Група ІІ, n = 44	Група ІІІ, n = 46
<i>Анатомічна локалізація на черевній стінці - серединна (M)</i>			
M1 – над пупкова	15 (47%)	19 (44%)	21 (46%)
M2 – близько пупкова	12 (38%)	15 (34%)	18 (39%)
M3 – під пупкова	3 (9%)	7 (15%)	5 (11%)
M4 – в області мечоподібного відростка або лона	-	-	-
<i>Анатомічна локалізація на черевній стінці – бічна (L)</i>			
L1 – підреберна	1 (3%)	2 (5%)	1 (2%)
L2 - поперечна	1 (3%)	1 (2%)	-
L3 - підвздошна	-	-	-
L4 - поперекова	-	-	1 (2%)
<i>Ширина грижових воріт – (W)</i>			
W1 – 5 см (грижа малих розмірів)	-	-	-
W2 – 5 – 10 см (грижа середніх розмірів)	6 (19%)	9 (20%)	8 (17%)
W3 – 10 – 15 см (грижа великих розмірів)	21 (66%)	27 (62%)	32 (70%)
W4 – більш ніж 15 см (гігантська грижа)	5 (15%)	8 (18%)	6 (15%)
<i>Наявність і кількість рецидивів (R) після герніопластики</i>			
R0	32	44	46

Контрольну I групу склали 32 пацієнти, які надійшли в стаціонар для планової операції з приводу первинної вентральної грижі, за всіма критеріями співпадали із пацієнтами груп II і III, але не мали в комплексі периопераційної інтенсивної терапії додаткового призначення препаратів з метою сприяння повноцінної реалізації ERAS-програми.

Перед включенням у дослідження у кожного пацієнта була отримана інформована згода, у якій точками контролю обстеження були день за 10 діб перед операцією, 1-а, 2-а, 3-я доба перебування у стаціонарі, а також можливість здійснення активного амбулаторного візиту (контакт по телефону) на 30 добу після операції. На цих етапах проводилося оцінювання якостей ходи пацієнтів, кількість днів, проведених у стаціонарі після операції, а також фіксувалися показники, які, за даними багатьох дослідників, можуть чинити перепони щодо своєчасного виконання ERAS-програми. Через 30 днів після проведення оперативного лікування первинної вентральної грижі всім досліджуваним було здійснено активний амбулаторний візит (телефонний дзвінок) з метою оцінювання якості їх життя за шкалою-анкетою SF-36.

Кров для дослідження у хворих брали натще о 8.00 ранку у відповідну добу. Схема обстеження включала дослідження клінічного аналізу крові, рівня в крові тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, лептину, глюкози натще, ендогенного інсуліну, неорганічного фосфору, паратіреоїдного гормону. Тривалість фізичної активності пацієнтів оцінювали щодня – визначали середню швидкість і темп ходи, загальну довжину треку, який долали хворі під час перебування у лікарні. Для цього кожному із хворих було на лівій щиколотці зафіксовано трекер активності (крокометр) фірми Joyzu (Китай).

Крім абсолютних результатів досліджуваних маркерів, фіксували їх відношення до показників у контрольній групі і до середніх стартових цифр в кожній із груп окремо. Досліджувалися зв'язки зазначених показників із впливом речовин, що були запропоновані як додаткові у групах II і III з метою профілактики ускладнень в післяопераційному періоді.

Враховуючи, що всі пацієнти, які приймали участь у дослідженні, мали надлишкову масу тіла, тобто ІМТ знаходився в межах 25,0-29,9, важливим було визначення у них типу розподілу жирової тканини, що здійснювалося за індексом об'єм талії (ОТ)/об'єм стегон (ОС): глютео-феморальний тип розподілу відповідав індексу менш ніж 0,85; абдомінальний тип розподілу – більш ніж 0,85 (ВООЗ, 1997): вимірювали ОТ в положенні лежачі на середині відстані між вершиною гребня клубової кістки і нижнім боковим краєм ребер. ІМТ розраховували за формулою, запропонованою А.І. Quetelet у 1835 році і затвердженою ВООЗ у якості індексу Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$

Індекс вісцерального ожиріння (ІВО) – показник функції вісцеральної жирової тканини і чутливості до інсуліну, визначали за формулою:

$$\text{Чоловіки: } ІВО = (ОТ/39,68 + (1,88 \cdot ІМТ)) \cdot (ТГ/1,03) \cdot (1,31/ЛПВЩ)$$

$$\text{Жінки: } ІВО = (ОТ/39,58 + (1,89 \cdot ІМТ)) \cdot (ТГ/0,81) \cdot (1,52/ЛПВЩ)$$

ІВО = 1 для здорових пацієнтів з нормальним ІМТ, розподілом жирової тканини, рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ); Норми за віком: ІВО: < 30 років – 2,52; 30-42 роки – 2,23; 42-52 роки – 1,92; 52-66 років – 1,93; >66 років – 2,0.

Для визначення змін в організмі, які супроводжують збільшену кількість вісцеральної жирової тканини, визначали рівень тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), лептину, глюкози натще, ендogenous інсуліну, розраховували індекс НОМА (показник інсулінорезистентності (ІР)).

Дослідження концентрації ТГ та ЛПВЩ проводилося колориметричним фотометричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі COBAS INTEGRA 400/700/800 (Німеччина). Рівень лептину визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «Leptin ELISA» Diagnostics Biochem, Канада, референтний інтервал (PI) - жінки 3,7 – 11,1 нг/мл, чоловіки 2,0 – 5,6 нг/мл; концентрацію ендogenous інсуліну визначали за методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «EIA-2935 ELISA», DRG,

Німеччина; рівень глюкози натще визначали за гексокіназним методом; оцінку рівня ІР проводили за допомогою моделі оцінки гомеостазу (homeostasis model assessment), $HOMA = EI \text{ (мкМЕ/мл)} \times GH \text{ (ммоль/л)} / 22,5$, $PI > 2,86$. Вмісту ВД (25(OH)D) в крові проводилася імунохемілюмінісцентним методом на аналізаторі Abbott Architect 8000, США, PI норма – більш ніж 30 нг/мл, недостатність – 20 – 30 нг/мл, дефіцит – менш ніж 20 нг/мл. Рівень паратгормону (ПТГ) в крові ми визначали імунохемілюмінесцентним методом за допомогою аналізатора Liaison (DiaSorin, Італія), PI 15,0 – 65,0 пг/мл.

Для обробки отриманих даних використовували методи параметричної статистики (Гланц С., 1999). Була проведена статистична обробка даних, які були внесені в електронні таблиці Excel. Перевірку значущості отриманих даних здійснювали за допомогою t-критерія Стьюдента (для $n < 100$) при заданому рівні надійності $p = 0,95$. Для можливості використання критерію Стьюдента обчислювали критерій Фішера-Снедекора – відношення більшої дисперсії до меншої. Усі математичні операції і графічні побудови проведені з використанням програмних пакетів «Microsoft Office XP»: «Microsoft XP Home» і «Microsoft Excel XP» на персональному комп'ютері.

3. Результати дослідження

Перед плануванням дослідження ми передбачали можливе порушення обміну ВД у хворих з надлишковою масою тіла, яким планувалося планове оперативне втручання з приводу первинної вентральної грижі великих та гігантських розмірів. Так як найбільш частою причиною виникнення даної патології без попередніх операцій на органах черевної порожнини в анамнезі є слабкість м'язового каркасу передньої черевної стінки, ці зміни могли виникати при так званому саркопенічному ожирінні, коли жирова тканина накопичується замість зниження м'язової при невеликих цифрах ІМТ. Отже, для визначення типу розподілу жирової тканини у всіх пацієнтів ми визначали перед операцією ІВО, який був в нашому дослідженні в якості провідного скринінгового маркеру завдяки можливості визначення певної переваги вісцерального жиру над пі-

дшкірним. Переважна кількість пацієнтів з надлишковою масою тіла, які проходили скринінг перед операцією щодо визначення типу розподілу жирової тканини, мали підвищений ІВО. Так в групі I гліuteo-феморальний тип розподілу був у 2 (6%), абдомінальний – у 30 (94%), в групі - II гліuteo-феморальний тип розподілу був у 3 (7%), абдомінальний – у 41 (93%), в групі III - гліuteo-феморальний тип розподілу був у 3 (7%), абдомінальний – у 43 (93%) хворих відповідно. Таким чином можна стверджувати, що, незважаючи на надлишкову масу тіла і відповідно діапазон цифр ІМТ $28,1 \pm 1,7$, у більш ніж 90% досліджуваних був визначений абдомінальний тип жиророзподілу, при цьому значення ІВО в кожній із груп вказували на наявність ожиріння.

Приймаючи до уваги отримані дані, а також прямопропорційну залежність вмісту лептину в крові від кількості жирової тканини, важливим стало питання визначення його рівня крові у пацієнтів груп I, II і III на етапі скринінгу, а також на 1-у, 2-у і 3-ю добу перебування у стаціонарі.

По-перше, ми визначали стартовий рівень лептину, що здійснювалося за 10 діб перед оперативним втручанням. Так у пацієнтів групи I його концентрація була $33,4 \pm 6,2$ нг/мл, групи II і III $34,7 \pm 8,1$ нг/мл і $33,9 \pm 5,3$ нг/мл відповідно. При цьому, враховуючи відсутність вірогідних відмінностей між групами щодо рівня лептину в крові ми розраховали його середній показник між групами і приймали його за середній стартовий рівень, що відповідало $34,0 \pm 6,5$ нг/мл. Отже на момент скринінгу концентрація лептину в крові у всіх досліджуваних хворих перевищувала верхню межу норми майже в 4 рази. В подальшому в групі I на 1-у, 2-у і 3-тю доби лікування цей показник складав $34,7 \pm 6,1$, $35,1 \pm 5,1$ нг/мл і $34,2 \pm 5,8$ нг/мл відповідно, що майже співпадало із середніми стартовими його значеннями. В свою чергу, в групах II і III, незважаючи на суттєві відмінності метаболічного компонента периопераційної інтенсивної терапії, протягом перших трьох діб стаціонарного лікування не було визначено статистично вірогідних відмінностей між показником лептинемії в крові хворих в будь-якому разі. Так, на 1-й, 2-й і 3-й дні лікування рівень лептину в крові досліджуваних групи II складав $34,8 \pm 7,1$ нг/мл, $35,4 \pm 6,2$ нг/мл і $34,9 \pm 7,3$ нг/мл відповідно.

но; в групі ІІІ на 1-у, 2-у і 3-у добу проведення інтенсивної терапії концентрація цього гормону жирової тканини була $34,4 \pm 5,3$ нг/мл, $34,1 \pm 5,9$ нг/мл і $35,2 \pm 7,1$ нг/мл відповідно. При цьому, враховуючи циркадну залежність секреції лептину, в жодному разі не було визначено статистично вірогідної різниці між значеннями даного показника, навіть відхилень 5%. Отже можна відзначити, що, незважаючи на показник ІМТ – 25,0 – 29,9, коли у хворих начебто діагностується надлишкова маса тіла, враховуючи тривалість збільшення ваги більш ніж 10 років в анамнезі, можна у всіх досліджених вважати наявність «лептинорезистентності», тобто перекручення метаболізму гормонів жирової тканини з відповідними патогенетичними змінами.

При проведенні аналізу даних, отриманих при вивченні динаміки вмісту лептину в крові у пацієнтів з надлишковою масою тіла, які знаходилися на лікуванні по ERAS-програмі з метою проведення оперативного втручання з приводу первинної вентральної грижі нами були отримані дані, які свідчать про відсутність зв'язку між ВД і лептином у вигляді інгібуючого вплив ВД на секрецію лептину жировою тканиною, що підтверджує саме наявність ожиріння за рахунок зниженої маси м'язової тканини, порушення енергетичного обміну і є важливим при визначенні оптимального комплексу періопераційної інтенсивної терапії.

Для визначення факту інсулінорезистентності у всіх досліджуваних хворих ми визначали стартовий її рівень, що здійснювалося за 10 діб перед оперативним втручанням за допомогою індексів НОМА.

Так у пацієнтів групи І індекс НОМА складав $3,8 \pm 0,8$, групи ІІ і ІІІ $3,7 \pm 0,6$ і $3,8 \pm 0,7$ відповідно. При цьому, враховуючи відсутність вірогідних відмінностей між групами щодо його значень ми розраховували їх середній показник між групами і приймали його за середній стартовий рівень, що відповідало $3,8 \pm 0,7$. Так можна відмітити, що на момент скринінгу ~~цифри~~ індекс НОМА у всіх досліджуваних хворих перевищував референтний інтервал – 2,86 - в 1,5 рази. В подальшому в групі І на 1-у, 2-у і 3-тю доби лікування цей показник складав

3,8±0,8, 3,8±0,4 і 3,8±0,6 відповідно, що майже співпадало із середніми стартовими його значеннями.

В свою чергу, в групі II було визначено зменшення рівня ІР протягом перших трьох діб по відношенню до вихідних значень і по відношенню до його рівня щодоби у досліджуваних групи I, що складало 3,1±0,6, 2,9±0,4 (вірогідне ($p<0,05$) зменшення по відношенню до значень даного показника в групі I) і 2,9±0,1 (вірогідне ($p<0,05$) зменшення по відношенню до значень даного показника в групі I та до стартових значень) на 1-й, 2-й і 3-й дні лікування відповідно. В групі III на 1-у добу перебування у стаціонарі рівень ІР складав 2,9±0,4, що було менш цього показника на етапі скринінгу і на 1-й день лікування в 1,5 рази, на 2-у і 3-ю добу післяопераційного періоду значення ІР складали 2,9±0,1 і 2,9±0,1 відповідно і були вірогідно ($p<0,05$) меншими щодо рівня даного показника в групі I та до стартових його значень.

При цьому між рівнем ІР в крові досліджуваних груп II і III не було визначено вірогідної різниці. При проведенні аналізу даних, отриманих при вивченні рівня ІР у пацієнтів з надлишковою масою тіла, які знаходилися на лікуванні по ERAS-програмі з метою проведення оперативного втручання з приводу первинної вентральної грижі нами були отримані дані, які свідчать про можливий зв'язок між ВД і рівнем ІР, що можливо як вторинний ефект пригнічення секреції лептину жировою тканиною на тлі додаткового введення ВД, що є важливим при визначенні оптимального комплексу периопераційної інтенсивної терапії. Враховуючи попередні дані, отримані при визначенні типу жиророзподілу з використанням розрахунку ІВО, концентрації лептину в крові і рівня ІР, стає очевидним вплив вмісту ВД в сироватці крові на прогнозування реалізації програми прискореного одужання у пацієнтів з надлишковою масою тіла, яким планується оперативне втручання з приводу первинної вентральної грижі.

Враховуючи той факт, що у майже у всіх досліджуваних нами хворих на тлі надлишкової маси тіла, ІМТ 28,1±1,7, на етапі скринінгу було виявлено збільшення концентрації лептину в крові та її динаміку протягом перших трьох діб післяопераційного періоду, визначено значення індексу НОМА, які перевищували рефере-

нтний інтервал, та їх динаміку під час перебування у стаціонарі, та враховуючи факт тривалості збільшеної ваги у всіх пацієнтів більш ніж 10 років (дані анамнезу), ми проаналізували рівень 25(OH)D - (сумарний рівень D₂ (ендогенний, ергокальциферол) і D₃ (ендогенний, холекальциферол) – в крові досліджуваних груп I, II і III. На момент скринінгу (табл. 3) концентрація 25(OH)D майже у всіх досліджуваних хворих була розцінена, як недостатність ВД, і середні значення цього показника складали у пацієнтів групи I 24,1±4,3 нг/мл, груп II і III 25,2±5,4 нг/мл і 24,9±5,1 відповідно. При цьому в кожній із груп (група I – 4 (12%), група II – 6 (14%), група III – 5 (11%)) декілька досліджуваних мали значення показників, що визначали наявність у хворих дефіциту ВД.

Таблиця 3

Вміст 25(OH)D в крові у досліджуваних пацієнтів

Рівень 25(OH)D, нг/мл	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	24,7±4,9 нг/мл		
1 доба п/о періоду	24,4±4,6	32,1±2,2* [°]	33,65±2,1* [^]
2 доба п/о періоду	24,2±4,7	32,2±1,9* [°]	33,1±2,4* [^]
3 доба п/о періоду	24,1±4,2	32,1±1,7* [°]	32,9±2,2* [^]

Примітка: * $p < 0,05$ – відмінності показника від середнього стартового рівня; [°] $p < 0,05$ – відмінності між групами I та II; [^] – відмінності між групами I та III

При проведенні аналізу рівня в крові ВД в групі I не було визначено вірогідної різниці між даними на етапі скринінгу і рівнем 25(OH)D в крові на 1-у, 2-у і 3-ю добу лікування. Протягом усього періоду спостереження, 72 години після проведення оперативного втручання з приводу первинної вентральної грижі у пацієнтів з надлишковою масою тіла значення 25(OH)D в сироватці крові майже не змінювалися, незважаючи на проведену операцію та інтенсивну терапію, складали 24,4±4,6 нг/мл, 24,2±4,7 нг/мл і 24,1±4,2 нг/мл у хворих I, II і III групи відповідно, і були майже ідентичними середнім стартовим показникам.

В свою чергу, в групі II на фоні додаткового введення колекальциферолу після визначення на етапі скринінгу факту недостатності/дефіциту ВД, визначалася позитивна динаміка вмісту цього показника в сироватці крові. Так, на першу добу післяопераційного періоду концентрація ВД в крові у досліджуваних групи II була $32,1 \pm 2,2$ нг/мл, що було вірогідно ($p < 0,05$) в 1,5 рази вище середніх стартових значень і вірогідно ($p < 0,05$) вище рівня цього показника у пацієнтів групи I.

На другий і третій дні перебування у стаціонарі визначалася ідентична картина. Так рівень ВД в крові у досліджуваних групи II був $32,2 \pm 1,9$ нг/мл і $32,1 \pm 1,7$ нг/мл відповідно, що було вірогідно ($p < 0,05$) в 1,5 вище середніх стартових значень і вірогідно ($p < 0,05$) вище концентрації цього показника у пацієнтів групи I. При цьому у жодного досліджуваного не було зафіксовано рівня 25(OH)D в крові, який би свідчив про дефіцитний стан.

При проведенні аналізу динаміки вмісту в сироватці крові ВД у пацієнтів групи III була визначена ідентична групі II картина, але у переважної кількості хворих цей показник був декілька вищим. Так рівень ВД в крові був $33,6 \pm 2,1$ нг/мл, $33,1 \pm 2,4$ нг/мл і $32,9 \pm 2,2$ нг/мл на 1-у, 2-у і 3-ю добу проведення інтенсивної терапії відповідно, що було вірогідно ($p < 0,05$) в 1,5 вище середніх стартових значень і вірогідно ($p < 0,05$) вище концентрації цього показника у пацієнтів групи I. При цьому у жодного досліджуваного не було зафіксовано рівня 25(OH)D в крові, який б свідчив про дефіцитний стан.

Таким чином можна відзначити, що додаткове введення колекациферолу у відповідь на визначення на етапі скринінгу змін в рівні 25(OH)D в крові у хворих з надлишковою масою тіла, яким планується проведення планового оперативного втручання з приводу первинної вентральної грижі та проведення периопераційного періоду за ERAS-протоколом, сприяє позитивній динаміці вмісту 25(OH)D в крові, що є важливим елементом покращення метаболічних змін, викликаних недостатністю/дефіцитом ВД, покращує прогноз даної категорії пацієнтів, і робить можливим адекватну реалізацію програми прискореного одужання.

Також можна відзначити, що при визначенні на етапі скринінгу у пацієнтів з ІМТ 25,0 – 29,9 недостатності/дефіциту вітаміну Д можна стверджувати про наявність підвищеного вмісту жирової тканини в організмі, кількість якої яка є набагато більшою, ніж при стандартних випадках при надлишковій масі тіла завдяки заміщенню м'язової тканини, тобто наявність у хворих саркопенічного ожиріння.

Враховуючи роль ПТГ у кальцієво-фосфорному обміні, а також дані літературних джерел, в яких доказана безпосередня залежність його концентрації від показника ВД в крові, ми проаналізували концентрацію ПТГ в сироватці досліджуваних пацієнтів у динаміці (табл. 4).

Таблиця 4

Вміст паратіреοїдного гормону в крові у досліджуваних пацієнтів

Рівень ПТГ, пг/мл	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	114,3±13,6 пг/мл		
1 доба п/о періоду	112,9±13,8	79,2±8,9*°	65,6±8,1*°
2 доба п/о періоду	112,1±12,6	77,4±7,1*°	64,9±9,6*°
3 доба п/о періоду	111,8±14,2	77,1±5,9	65,2±7,4*°

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідні різниці по відношенню до середнього стартового рівня

Можна відмітити, що на момент скринінгу ~~цифри~~ концентрація ПТГ в крові у всіх досліджуваних хворих перевищувала референтний інтервал – 15,0 – 65,0 пг/мл - в 2 рази від верхньої межі нормальних значень і складала відповідно 112,4±12,2 пг/мл, 116,7±14,6 пг/мл і 113,8±14,1 пг/мл в групі I, групі II та групі III, при цьому середній стартовий його рівне було визначено 114,3±13,6 пг/мл. В подальшому в групі I на 1-у, 2-у і 3-тю доби перебування у стаціонарі цей показник складав 112,9±13,8 пг/мл, 112,1±12,6 пг/мл і 111,8±14,2 пг/мл відповідно, що майже співпадало із середніми стартовими його значеннями. В

свою чергу, в групі II було визначено зменшення концентрації ПТГ в крові у пацієнтів вірогідно ($p<0,05$) в 1,5 рази від середнього стартового рівня і вірогідно ($p<0,05$) в 1,5 рази від рівня щодоби в групі I протягом всього періоду обстеження з тенденцією до зниження від 1-го до 3-го днів післяопераційного періоду. Так рівень в сироватці даного гормону складав $79,2\pm 8,9$ пг/мл, $77,4\pm 7,1$ пг/мл і $77,1\pm 5,9$ пг/мл на 1-й, 2-й та 3-й дні лікування відповідно, що перевищувало верхню межу нормальних значень на 20%.

В групі III було визначено зменшення концентрації ПТГ в крові у пацієнтів вірогідно ($p<0,05$) в 2 рази від середнього стартового рівня і вірогідно ($p<0,05$) в 2 рази від значень щодоби в групі I протягом всього періоду обстеження. Так рівень в сироватці даного гормону складав $65,6\pm 8,1$ пг/мл, $64,9\pm 9,6$ пг/мл і $65,2\pm 7,4$ пг/мл на 1-й, 2-й та 3-й дні проведення інтенсивної терапії. При цьому, на відміну від концентрації ПТГ в сироватці крові у пацієнтів групи II, в групі III майже 50% хворих мали значення даного гормону в крові, які були інтерпретовані як норма (на 10-15% менш ніж верхня межа нормальних значень), що може бути обумовлено додатковим призначення до лікувального алгоритму ERAS-протоколу D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату.

Можна передбачити, що додаткове введення джерела фосфатів вчинило дію за принципом зворотного зв'язку, тобто на збільшення рівня фосфатів крові знизилась секреція ПТГ.

5. Обговорення результатів дослідження

В останні роки встановлено, що жирова тканина є самостійним активним ендокринним органом, в якому утворюються адипокіни (гормони), в тому числі лептин – провідний біологічно активний агент. Як відомо, в умовах гіперлептинемії спостерігається гіперінсулінемія, ендотеліальна дисфункція, гіпертрофія гладком'язевих клітин судинної стінки, накопичення складних ефірів холестеролу в пінних клітинах, збільшення вмісту гострофазових білків, зниження рівня холестерина ліпопротеїдів високої щільності, а також активація тромбоцитів [5].

Важливим є той факт, що лептин здійснює негативний вплив на ферменту кінцевого синтезу ВД в нирках і периферичних, в тому числі і жирової, тканинах [7,11]. Таким чином, сучасні наукові дані свідчать, що ожиріння може сприяти зниженню утворення ВД, його депонуванню і прискореному руйнуванню в адипоцитах, призводити до зниження його біодоступності і розвитку недостатності і дефіциту [11,19]. Разом з тим існує думка, що низький рівень ВД сприяє розвитку ожиріння та/або перешкоджає зниженню маси тіла [9].

Перед проведенням статистичного аналізу динаміки лептинемії в крові у досліджуваних пацієнтів I, II та III груп, слід зазначити, що лептин є сигнальним білком, в завдання якого входить регулювання апетиту і контроль обсягу запасеного жиру в організмі. Він володіє анорексигенною дією, тобто пригнічує апетит для того, щоб людина не переїдала, - це найважливіший сигнал для підтримки оптимальної ваги і здоров'я в цілому, який щоденно виникає за типом зворотнього зв'язку. Переважна кількість лептину секретується гормонально активними адипоцитами в білій жировій тканині, розмір адипоцитів є важливою детермінантою синтезу лептину: великі жирові клітини містять набагато більшу кількість гормону, ніж дрібні адипоцити. Адипоцити виділяють лептин в кров прямо пропорційно масі жирової тканини. Експресія і секреція лептину регулюється також за допомогою різноманіття інших факторів: збільшується під впливом інсуліну, глюкокортикоїдів та ін. Важливим при цьому є визначення стану, який бува названий «лептиновою резистентністю» - стійкістю до лептину. При ньому мозок просто перестає зчитувати сигнал про те, що жирових запасів достатньо, і продовжує «запасатися», сприймаючи лептинову активність як голод. Лептинова резистентність сприяє розвитку запальних процесів, стимулює наднирники виробляти гормони стресу і негативно впливає на більшість функцій організму, включаючи фертильність. Крім того, вона в більшості випадків стає відправною точкою розвитку метаболічного синдрому, стану, при якому в організмі виникає інсулінорезистентність, і, в свою чергу, цукровий діабет II типу.

Відомо, що при цукровому діабеті II типу ВД збільшує чутливість клітин до інсуліну і знижує реакцію запалення у тканинах підшлункової залози [4, 20].

За допомогою клінічних досліджень встановлено, що гіповітаміноз ВД є фактором ризику для розвитку інсулінорезистентності поза залежністю від наявності ожиріння [3,14].

При проведенні аналізу даних, отриманих при вивченні рівня ІР у пацієнтів з надлишковою масою тіла, які знаходилися на лікуванні по ERAS-програмі з метою проведення оперативного втручання з приводу первинної вентральної грижі нами були отримані дані, які свідчать про можливий зв'язок між ВД і рівнем ІР, що можливо як вторинний ефект пригнічення секреції лептину жировою тканиною на тлі додаткового введення ВД, що є важливим при визначенні оптимального комплексу періопераційної інтенсивної терапії.

Враховуючи попередні дані, отримані при визначенні типу жиророзподілу з використанням розрахунку ІВО, концентрації лептину в крові і рівня ІР, стає очевидним вплив вмісту ВД в сироватці крові на прогнозування реалізації програми прискореного одужання у пацієнтів з надлишковою масою тіла, яким планується оперативне втручання з приводу первинної вентральної грижі.

Так як гіповітаміноз Д чинить негативну дію майже на всі види обміну, як первинно, так і вторинно, і на підставі даних, отриманих нами стосовно цифр ІВО, лептинемії ті показників індексу НОМА, можна передбачити наявність взаємозв'язку між рівнем ВД в крові і ожирінням (у досліджуваних нами хворих варіант «саркопенічним – за рахунок зниження маси м'язової тканини – ожирінням).

Патогенетичні зв'язки, які пов'язують ожиріння і дефіцит ВД, за даними сучасних досліджень, виникають з того, що, по-перше, при збільшеній кількості жирової тканини в організмі, ВД, який є жиророзчинним, розподіляється у збільшеному її об'ємі, що призводить до зниженню його концентрації в плазмі крові, і, по-друге, при ожирінні знижується природна продукція ВД у шкірі під впливом сонячного світла, так як пацієнти з надлишковою масою тіла використовують у повсякденному житті більш закритий одяг і менше часу проводять на вулиці [4,20]. Нами були отримані дані, які свідчать, що додаткове введення колекациферолу у відповідь на визначення на етапі скринінгу у хворих з над-

лишковою масою тіла, яким планується проведення планового оперативного втручання з приводу первинної вентральної грижі та проведення периопераційного періоду за ERAS-протоколом, сприяє позитивній динаміці вмісту 25(OH)D в крові, що є важливим елементом покращення метаболічних змін, викликаних недостатністю/дефіцитом ВД, покращує прогноз даної категорії пацієнтів, і робить можливим адекватну реалізацію програми прискореного одужання. Також можна відзначити, що при визначенні на етапі скринінгу у пацієнтів з ІМТ 25,0 – 29,9 недостатності/дефіциту ВД можна стверджувати про наявність підвищеного вмісту жирової тканини в організмі, кількість якої яка є набагато більшою, ніж при стандартних випадках при надлишковій масі тіла завдяки заміщенню м'язової тканини, тобто наявність у хворих саркопенічного ожиріння.

Враховуючи отримані дані, з метою більш глибокого вивчення метаболічних змін, які не були визначені у пацієнтів на етапі скринінгу при використанні стандартного передопераційного діагностичного алгоритму, необхідним стало вивчення динаміки паратгормону в крові у всіх досліджуваних. Відомо, що ПТГ має велике значення в регулюванні рівня кальцію і фосфору, підтримки їх стабільного рівня в організмі, стабілізуючи їх рівень в позаклітинній рідині. Його виділення відбувається за принципом зворотного зв'язку, його концентрація в крові залежить від кількості кальцію, фосфору магнію, вітамінів А і Д. При цьому вторинний гіперпаратиреоз, який спостерігається у пацієнтів з ожирінням при відсутності хронічної ниркової недостатності або інших соматичних захворюваннях, може розглядатися як наслідок тривало існуючого дефіциту ВД [21]. Даними багатьох дослідників доведено, що рівень 25(OH)D в крові зворотно пропорційний концентрації ПТГ, що дозволяє вважати вторинний гіперпаратиреоз прямим наслідком дефіциту ВД при ожирінні, при цьому особливе значення приділяється тривалості підвищення ІМТ, тобто патогенетичну значимість в цьому випадку має саме хронічна недостатність ВД [3,10]. Біла Ж.Є. та співавт. в 2013 році в журналі «Эффективная фармакотерапия» оприлюднили результати дослідження, результатами якого доведено, що при значеннях

25(ОН)D менш ніж 30 нг/мл вірогідне зниження абсорбції кальцію у кишковику супроводжується підвищенням секреції ПТГ [22].

Можна передбачити, що додаткове введення джерела фосфатів вчинило дію за принципом зворотного зв'язку, тобто на збільшення рівня фосфатів крові знизилась секреція ПТГ. Таким чином, можна зробити висновок, що у хворих, які надходять до стаціонару з приводу планового оперативного втручання з надлишковою масою тіла при абдомінальному типі жиророзподілу в анамнезі більш ніж 10 років в переважній кількості випадків на момент скринінгу визначається недостатність/дефіцит вітаміну Д з відповідними метаболічними змінами, які є наслідками вторинного гіперпаратиреозу, а саме порушеннями кальцієво-фосфорного обміну. При цьому збільшення концентрації лептину в крові сприяє виникненню інсулінорезистентності, що посилює порочне коло змін в організмі при ожирінні і робить менш перспективним реалізацію програми прискореного одужання.

Ці дані свідчать про необхідність ретельного активного динамічного контролю у даній категорії хворих за рівнями в крові ВД, лептину, ПТГ при плануванні оперативного втручання та призначення програми швидкого відновлення після операції.

Обмеження дослідження. Невелика кількість досліджених хворих не дозволяє розповсюдити отримані дані на всю популяцію хворих, що потребує подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень. Внаслідок підвищеного ризику виникнення ускладнень після планових операцій у хворих з надлишковою масою тіла більш ніж 10 років в анамнезі важливим є глибоке вивчення метаболічних змін в організмі для визначення оптимальних стратегій ведення таких пацієнтів та розробки рекомендацій для клінічної практики.

6. Висновки

1. На підставі сучасних даних метаболічні зміни в організмі, які викликані впливом секреторної функції жирової тканини як самостійного ендокринного органу, чинять суттєвий вплив на прогноз перебігу післяопераційного періоду. У

пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла тривалістю більш ніж 10 років важливим при плануванні тактики ведення пацієнта після планового оперативного втручання є визначення наявності саркопенії, концентрації в крові лептину і вітаміну Д, що безпосередньо впливає на можливість реалізації у них ERAS-програми і якість життя як віддалений прогноз лікування.

2. Додаткове введення до протоколу лікування пацієнтів з надлишковою масою тіла, ІМТ 25,0-29,9, тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі колекальциферолу (периопераційний період) вірогідно ($p < 0,05$) в 1,5 рази підвищує рівень середніх стартових значень 25(ОН)D в крові, не впливає на рівень лептинемії і, відповідно, на енергетичний обмін, але вірогідно ($p < 0,05$) зменшує інсулінорезистентність в 1,5 рази вірогідно ($p < 0,05$) знижує рівень середніх стартових значень ПТГ в крові.

3. Додаткове введення до протоколу лікування колекальциферолу (периопераційний період) і розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (післяопераційний період) ідентично впливає на динаміку рівня 25(ОН)D, лептину в крові, та індекс НОМА, вірогідно ($p < 0,05$) знижує рівень середніх стартових цифр ПТГ в крові в 2 рази.

4. При класичному підході до реалізації ERAS-програми у пацієнтів з надлишковою масою тіла, ІМТ 25,0-29,9, тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі, з визначеними на етапі скринінгу недостатності/дефіциту 25(ОН)D, вірогідність успішної її реалізації складає 63%. При додаванні до протоколу лікування 7000 МО/добу колекальциферолу вірогідність успішної реалізації ERAS-програми складає 81%. При додаванні до протоколу лікування 7000 МО/добу колекальциферолу та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу із швидкістю 10 мл за хвилину перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення вірогідність успішної реалізації ERAS-програми складає 96%.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

References

1. Gil, Á., Plaza-Diaz, J., Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72 (2), 87–95. doi: <http://doi.org/10.1159/000486536>
2. Gunton, J. E., Girgis, C. M. (2018). Vitamin D and muscle. *Bone Reports*, 8, 163–167. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.04.004>
3. Srinath, K. M., Shashidhara, K. C., Reddy, G. R., Basavegowda, M. (2016). Pattern of vitamin D status in prediabetic individuals: a case control study at tertiary hospital in South India. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 4, 1010–1015. doi: <http://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160706>
4. Dzik, K. P., Kaczor, J. J. (2019). Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *European Journal of Applied Physiology*, 119 (4), 825–839. doi: <http://doi.org/10.1007/s00421-019-04104-x>
5. Collins, K. H., Herzog, W., MacDonald, G. Z., Reimer, R. A., Rios, J. L., Smith, I. C. et. al. (2018). Obesity, Metabolic Syndrome, and Musculoskeletal Disease: Common Inflammatory Pathways Suggest a Central Role for Loss of Muscle Integrity. *Frontiers in Physiology*, 9. doi: <http://doi.org/10.3389/fphys.2018.00112>
6. Wacker, M., Holick, M. F. (2013). Sunlight and Vitamin D. *Dermato-Endocrinology*, 5 (1), 51–108. doi: <http://doi.org/10.4161/derm.24494>
7. Richard, A., Rohrmann, S., Quack Lötscher, K. (2017). Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Associations with Skin Color in Pregnant Women in the First Trimester in a Sample from Switzerland. *Nutrients*, 9 (3), 260. doi: <http://doi.org/10.3390/nu9030260>
8. Elder, D. H. J., Singh, J. S. S., Levin, D., Donnelly, L. A., Choy, A.-M., George, J. et. al. (2015). Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *European Journal of Heart Failure*, 18 (1), 94–102. doi: <http://doi.org/10.1002/ejhf.455>

9. Pereira-Santos, M., Costa, P. R. F., Santos, C. A. S. T., Santos, D. B., Assis, A. M. O. (2016). Obesity and vitamin D deficiency: is there an association? *Obesity Reviews*, 17 (5), 484. doi: <http://doi.org/10.1111/obr.12393>
10. Srikanth, P., Chun, R. F., Hewison, M., Adams, J. S., Bouillon, R. et. al. (2016). Associations of total and free 25OHD and 1,25(OH)2D with serum markers of inflammation in older men. *Osteoporosis International*, 27 (7), 2291–2300. doi: <http://doi.org/10.1007/s00198-016-3537-3>
11. Zhai, H.-L., Wang, N.-J., Han, B., Li, Q., Chen, Y., Zhu, C.-F. et. al. (2016). Low vitamin D levels and non-alcoholic fatty liver disease, evidence for their independent association in men in East China: a cross-sectional study (Survey on Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT-China)). *British Journal of Nutrition*, 115 (8), 1352–1359. doi: <http://doi.org/10.1017/s0007114516000386>
12. Beilfuss, A., Sowa, J.-P., Sydor, S., Beste, M., Bechmann, L. P., Schlattjan, M. et. al. (2014). Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut*, 64 (5), 791–799. doi: <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307024>
13. Druzhilov, M. A., Beteleva, Y. E., Kuznetsova, T. Y. (2014). Epicardial adipose tissue thickness – an alternative to waist circumference as a stand-alone or secondary main criterion in metabolic syndrome diagnostics? *Russian Journal of Cardiology*, 3, 76–81. doi: <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-76-81>
14. Bowes, C. D., Lien, L. F., Butler, J. (2019). Clinical aspects of heart failure in individuals with diabetes. *Diabetologia*, 62 (9), 1529–1538. doi: <http://doi.org/10.1007/s00125-019-4958-2>
15. Joubert, M., Manrique, A., Cariou, B., Prieur, X. (2019). Diabetes-related cardiomyopathy: The sweet story of glucose overload from epidemiology to cellular pathways. *Diabetes & Metabolism*, 45 (3), 238–247. doi: <http://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.07.003>
16. Bottle, A., Kim, D., Hayhoe, B., Majeed, A., Aylin, P., Clegg, A., Cowie, M. R. (2019). Frailty and co-morbidity predict first hospitalisation after heart

failure diagnosis in primary care: population-based observational study in England. *Age and Ageing*, 48 (3), 347–354. doi: <http://doi.org/10.1093/ageing/afy194>

17. Leung, P. (2016). The Potential Protective Action of Vitamin D in Hepatic Insulin Resistance and Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 8 (3), 147. doi: <http://doi.org/10.3390/nu8030147>

18. McMullan, C. J., Borgi, L., Curhan, G. C., Fisher, N., Forman, J. P. (2017). The effect of vitamin D on renin–angiotensin system activation and blood pressure. *Journal of Hypertension*, 35 (4), 822–829. doi: <http://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001220>

19. Ye, Z., Sharp, S. J., Burgess, S., Scott, R. A., Imamura, F., Langenberg, C. et. al. (2015). Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3 (1), 35–42. doi: [http://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70184-6](http://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70184-6)

20. Flier, J. S., Maratos-Flier, E. (2017). Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? *Cell Metabolism*, 26 (1), 24–26. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.013>

21. Al Qarni, A. A., Joatar, F. E., Das, N., Awad, M., Eltayeb, M., Al-Zubair, A. G. et. al. (2017). Association of Plasma Ghrelin Levels with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus among Saudi Subjects. *Endocrinology and Metabolism*, 32 (2), 230–240. doi: <http://doi.org/10.3803/enm.2017.32.2.230>

22. Cohen, P., Spiegelman, B. M. (2016). Cell biology of fat storage. *Molecular Biology of the Cell*, 27 (16), 2523–2527. doi: <http://doi.org/10.1091/mbc.e15-10-0749>

23. Esfahani, M., Movahedian, A., Baranchi, M., Goodarzi, M. T. (2015). Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18 (5), 430–442.

24. Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D. et. al. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*, 340 (8828), 1111–1115. doi: [http://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-f](http://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-f)